



TITLE:

Altered detrusor gap junction communications induce storage symptoms in bladder inflammation: A mouse cyclophosphamide-induced model of cystitis(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Okinami, Takeshi

CITATION:

Okinami, Takeshi. Altered detrusor gap junction communications induce storage symptoms in bladder inflammation: A mouse cyclophosphamide-induced model of cystitis. 京都大学, 2015, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2015-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18863>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	沖波 武
論文題目	Altered detrusor gap junction communications induce storage symptoms in bladder inflammation: A mouse cyclophosphamide-induced model of cystitis (排尿筋ギャップ結合機能の変化は、膀胱炎症時の蓄尿症状をもたらす)		
(論文内容の要旨)			
<p>下部尿路症状は全人口の約60%と高頻度に認める病態である。下部尿路症状は生命を脅かさないものの生活の質を損なう病態である為、その治療が重要となる。下部尿路症状は蓄尿症状、排尿症状、排尿後症状から成り、この中で蓄尿症状が最も高頻度に認められる。蓄尿症状の治療には抗ムスカリン薬が用いられ有効であるが、口渇や便秘などの副作用を認める。蓄尿症状を示す疾患で最も代表的なものは過活動膀胱である。これは、尿意切迫感、頻尿、夜間頻尿を主症状とするものの、尿路感染や腫瘍、結石などの明らかな器質的原因を認めないことが診断基準となっている。しかし、全ての器質的疾患を除外することは困難であり、蓄尿症状を呈する膀胱炎症性疾患も過活動膀胱として誤診されている。一方で臨床的に過活動膀胱と正診された患者の膀胱においても組織学的に炎症所見を認めることが報告されている。このことから、排尿筋の過活動と炎症所見との密接な関係が推測される。一方、排尿筋の過活動の機序として神経原性、非神経原性のものがある。神経原性機序であるコリン作動性神経を標的とした抗ムスカリン薬は膀胱炎症に伴う蓄尿症状には無効であることが報告されており、膀胱炎症に伴う排尿筋過活動の機序としては非神経原性の機序が考えられる。排尿筋の様々な過活動状態においてギャップ結合構成蛋白が非神経原性機序として関与することが報告されているが、膀胱炎症における過活動状態においてギャップ結合が関与する機序については知られていない。ギャップ結合は隣接する細胞間の細胞質の連続性を生じ、イオンや代謝産物の交通を生じている。ギャップ結合の主要な構成蛋白であるコネキシン43が膀胱炎症において発現増強しているという報告がある。本研究では、膀胱炎症における蓄尿症状の原因としてギャップ結合が関与すると仮説を立てて検証した。膀胱炎症モデルとして、シクロホスファミド誘発性膀胱炎マウスを用いた。このモデルマウスは排尿回数の増加、1回排尿量の減少といった蓄尿症状を認めた。膀胱の網羅的遺伝子発現解析では、既知の神経原性因子の発現増強を認めなかった。一方で膀胱全層においてコネキシン43の発現増強と平滑筋層におけるギャップ結合形成の亢進を認めたため、排尿機能に対するギャップ結合機能の関与を評価することとした。このモデルマウスの膀胱平滑筋片の等張性筋収縮試験において、対照群と比較して自発収縮の亢進を認め、この自発収縮はギャップ結合機能阻害剤であるカルベノキソロンによって抑制された。このモデルマウスの排尿行動評価試験においては、排尿回数増加、1回最大排尿量の減少を特徴とした蓄尿症状が、別のギャップ結合機能阻害剤である18α-グリチルレチン酸の投与により抑制された。シクロホスファミド誘発性膀胱炎マウスモデルにおける蓄尿症状の非神経原性機序として、膀胱におけるギャップ結合機能増強が関与することが証明された。臨床においても、膀胱炎症に伴う抗ムスカリン薬抵抗性の蓄尿症状に対して、膀胱のギャップ結合機能の抑制</p>			

<p>が新たな治療方法になりうる可能性が示された。</p> <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>蓄尿症状は下部尿路症状の中で最も高頻度な症状であり、過活動膀胱だけでなく、炎症性膀胱疾患でも呈する症状である。しかし、膀胱炎症時の蓄尿症状の発症機序は解明されていない。そこで本研究では、細胞間連結を司るギャップ結合に着目し、膀胱炎症時における蓄尿症状発症機序における役割について検討した。</p> <p>まず、膀胱炎症モデルとしてシクロホスファミド誘発性膀胱炎マウスを作成し、排尿行動の解析、およびギャップ結合の主要なチャネル分子 GJA1(コネキシン 43)の発現変化を評価した。その結果、1 回排尿量の減少および排尿回数の増大という特徴的な蓄尿症状を認めると同時に、GJA1 の発現増強と平滑筋層におけるギャップ結合形成の亢進が観察された。</p> <p>膀胱炎マウスから単離した膀胱平滑筋においては自発収縮の亢進を認めたが、これはギャップ結合機能阻害剤によって抑制された。膀胱炎マウスの排尿行動解析においてギャップ結合機能阻害剤を投与したところ、蓄尿症状の 1 つである 1 回排尿量減少に改善がみられた。</p> <p>これらの結果から、膀胱炎症において蓄尿症状には平滑筋のギャップ結合機能が関与していることが示唆された。</p> <p>以上の研究は、炎症性膀胱疾患に伴う蓄尿症状の機序解明に貢献し、新たな蓄尿症状の治療法の開発に寄与すると思われる。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 1 月 21 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
<p>要旨公開可能日： 年 月 日 以降</p>			